

UNIVERSITÉ DE PARIS — FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 1906

THÈSE

N°

67

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 29 Novembre 1906, à 1 heure,

PAR

HENRI JOUSSET

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE ET CLINIQUE

DE

L'ACTION DU CALOMEL

SUR

le foie et les reins

Président : M. ALBERT ROBIN, professeur.

Juges : { MM. RAYMOND,
GILBERT, } *professeurs.*
CARNOT, *agrégé.*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

52, rue Madame

1906

UNIVERSITÉ DE PARIS — FACULTÉ DE MÉDECINE

Doyen.....	M. DEBOVE.		
Professeurs.....	MM.		
Anatomie.....	POIRIER.		
Physiologie.....	CH. RICHET.		
Physique médicale.....	GARIEL.		
Chimie organique et chimie minérale.....	GAUTIER.		
Histoire naturelle médicale.....	BLANCHARD.		
Pathologie et thérapeutique générales.....	BOUCHARD.		
Pathologie médicale..	HUTINEL.		
Pathologie chirurgicale.....	BRISSAUD.		
Anatomie pathologique.....	LANNELONGUE.		
Histologie.....	CORNIL.		
Opérations et appareils.....	MATHIAS DUVAL.		
Pharmacologie et matière médicale.....	N.		
Thérapeutique.....	POUCHET.		
Hygiène.....	GILBERT.		
Médecine légale.....	CHANTEMESSE		
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	N.		
Pathologie expérimentale et comparée.....	DEJERINE.		
	N.		
Clinique médicale ..	HAYEM.		
	DIEULAFOY		
	DEBOVE.		
	LANDOUZY.		
Clinique des maladies des enfants.....	GRANCHER		
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GAUCHER.		
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.....	JOFFROY.		
Clinique des maladies du système nerveux...	RAYMOND		
Clinique chirurgicale.....	LE DENTU		
	TILLAUX.		
	TERRIER.		
	BERGER.		
Clinique ophtalmologique	DE LA PERSONNE.		
Clinique des maladies des voies urinaires.....	GUYON		
Clinique d'accouchements	PINARD.		
	BUDIN.		
Clinique gynécologique.....	POZZI.		
Clinique chirurgicale infantile.....	KIRMISSON.		
Agrégés en exercice.			
MM.	MM.	MM.	MM.
ACHARD	FAURE	LEGUEU	TEISSIER
AUVRAY	GILLES DE LA	LEPAGE	THIERY
BEZANÇON	TOURETTE	MARION	THIROLOIX
BONNAIRE	GOSSET	MAUCLAIRE	THOINOT
BROCA (Aug.)	GOUJET	MERY	VAQUEZ
BROCA (André)	GUIART	POTOCKI	WALLICH
CHASSEVANT	HARTMANN	REMY	WALTHER
CUNÉO	JEANSELME	RENON	WIDAL
DEMELIN	LANGLOIS	RICHAUD	WURTZ
DESGREZ	LAUNOIS	RIEFFEL, Chef des	
DUPRE	LEGRY	Trav. Anatomiques.	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation

A MON GRAND-PERE

A MON PERE ET A MA MERE

A MES FRERES ET SOEURS

MEIS ET AMICIS

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

D^r QUENU

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine, chirurgien de
l'Hôpital Cochin.

D^r DUGUET,

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine, médecin honoraire des
hôpitaux, membre de l'Académie de médecine.

D^r HUCHARD

Médecin de l'Hôpital Necker, membre de l'Académie de médecine.

D^r LE GENDRE

Médecin de l'Hôpital Lariboisière.

D^r BONNAIRE

Professeur agrégé de la Faculté de médecine, accoucheur de
l'Hôpital Lariboisière.

A MON PRESIDENT DE THESE,

LE PROFESSEUR A. ROBIN.

Professeur de Clinique thérapeutique, médecin de l'Hôpital Beau-
jon, membre de l'Académie de médecine.

AVANT-PROPOS

Nous avons voulu, dans notre thèse inaugurale, reprendre une expérience déjà faite par notre grand-père, le docteur P. Jousset, et voir si nos recherches confirmeraient les siennes.

Comme lui, nous nous sommes servi de petites doses de calomel (un à deux centigrammes par jour), de façon à ne pas tuer brutalement les animaux en expérience et à laisser aux lésions le temps d'évoluer ; nous croyons qu'en agissant ainsi, les expérimentateurs obtiendront des résultats plus intéressants qu'en employant des doses hypertoxiques.

Nos lapins ont eu une survie de 18, 20 et 31 jours. C'est ce qui nous a permis de trouver du côté du foie des lésions très intéressantes et très complètes. Les lésions des reins étaient très analogues à celles qui sont décrites dans tous les traités de toxicologie. C'est pourquoi nous nous occuperons principalement des altérations hépatiques.

Nous tenons, au début de cette thèse, à remercier tout particulièrement notre grand-père, le docteur P. Jousset, d'après les conseils duquel nous avons entrepris ce travail et qui a bien voulu nous diriger dans nos expériences.

Nous tenons à assurer de toute notre gratitude M. le

docteur Quénu, qui guida nos premiers pas dans le domaine de la chirurgie.

Nous remercions bien vivement M. le docteur Duguet, qui nous accepta comme externe pour les leçons de clinique qu'il nous donna à l'hôpital Lariboisière.

Nous adressons à M. le docteur Huchard, dont nous fûmes l'externe, tous nos remerciements pour son enseignement si clair et si précis, qui nous permit de mieux pénétrer la science difficile des maladies du cœur.

Nous voulons assurer ici de notre profonde reconnaissance M. le docteur Le Gendre, dont nous fûmes l'externe à l'hôpital Lariboisière. Nous avons su apprécier pendant un an les leçons si intéressantes de ce maître, et nous nous efforcerons de mettre en pratique ses bons enseignements.

Nous voulons exprimer toute notre gratitude à M. le professeur agrégé Bonnair pour toute la bienveillance dont il fit preuve pour nous pendant notre année d'externat dans son service.

M. le docteur Lhermitte, chef de laboratoire du professeur Raymond, a bien voulu nous prêter le concours de sa haute compétence et nous lui devons un examen histologique très complet des lésions des foies et des reins de nos lapins. Nous lui en exprimons ici toute notre reconnaissance.

Que M. le professeur Albert Robin veuille bien agréer l'hommage de notre respectueuse gratitude pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de notre thèse.

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE ET CLINIQUE
DE
L'ACTION DU CALOMEL
SUR
le Foie et les Reins

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

Lorsqu'on recherche dans les ouvrages de toxicologie, dans les traités de matière médicale et de thérapeutique, dans les différents articles de dictionnaires sur le mercure et ses composés, on trouve très peu de renseignements sur les lésions viscérales produites par ce poison, sauf sur les reins.

Voici ce que nous avons relevé dans les différents auteurs :

Tardieu (1) ne parle presque que des reins qui : « pré-

(1) TARDIEU. *Etude médico-légale et clinique sur l'empoisonnement* (p. 569 et suivantes). J.-B. Baillière et fils, 1867.

sentent, même dans l'empoisonnement mercuriel aigu, une vive injection du parenchyme rénal, surtout au niveau des glomérules de Malpighi ; les cellules épithéliales sont déformées, granuleuses et en partie détruites, obstruant les canalicules. Cet état granuleux, grasseux, est analogue à celui que nous avons signalé dans plusieurs autres espèces d'empoisonnements, notamment dans l'empoisonnement par les acides concentrés, par l'ammoniaque, l'arsenic et le phosphore... Dans l'empoisonnement lent et chronique, les reins sont très souvent le siège d'une inflammation granuleuse et d'une dégénérescence analogue à celle qui caractérise la maladie de Bright. Cette altération, en effet, est en rapport avec l'albuminurie qui se montre dans le cours de l'empoisonnement et peut se rattacher à l'élimination du poison, qui s'opère principalement par les reins. » M. Tardieu ajoute plus loin, qu'il n'est pas rare de trouver une congestion assez marquée des *poumons*, mais il ne signale aucune lésion du foie.

Orfila (1) ne fait que répéter, en l'abrégeant, ce que nous venons de lire dans Tardieu : « La trachée et les *bronches*, même dans leurs dernières ramifications sont souvent injectées et enflammées. Les *reins* sont dans un état granuleux, grasseux, qui s'observe dans les empoisonnements par l'arsenic et par le phosphore. Ces lésions ont été constatées à la suite d'empoisonnements par application à l'extérieur aussi bien que par inges-

(1) ORFILA. Article *mercure*, toxicologie, *Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales*, deuxième série, t. VII, page 79. Masson et Asselin, 1873.

tion. Dans les cas d'empoisonnements lents les lésions du rein consistent dans une inflammation granuleuse et une dégénérescence analogue à celle qui caractérise la maladie de Bright. »

Nothnagel et Rossbach (1) parlent très peu des lésions produites par le mercure et disent, en particulier : « Le mercure ne donne lieu à aucune altération des glandes, du foie, de la rate, etc. » Et plus loin : « Les mercuriaux ne donnent lieu à aucune altération particulière du poumon. »

Manquat (2) ne parle pas des lésions du foie ; il rappelle seulement celles des reins, qui sont atteints de néphrite parenchymateuse, et dit que les poumons sont congestionnés.

Pour *Lewin* (3), les reins sont atteints d'inflammation interstitielle ; dans les tubes de l'écorce sont accumulés des précipités de sels de chaux... On peut trouver chez les animaux la dégénérescence grasseuse du foie.

(1) NOTHNAGEL et ROSSBACH. *Nouv. élém. de matière médicale et de thérapeutique*, p. 150 et 152. Baillière, 1880.

(2) MANQUAT. *Thérapeutique*, cinquième édition, J.-B. Baillière, 1903.

(3) LEWIN. *Traité de toxicologie* traduit et annoté par le professeur Pouchet, Doin, 1903.

CHAPITRE II

MODE D'ABSORPTION DU CALOMEL

Le calomel est absorbé sous forme de mercure métallique.

Mialhe, Voit, Overbeck croyaient que toutes les préparations mercurielles se transformaient d'abord en bichlorure, puis en oxydalbuminate et en chloralbuminate de mercure, et que c'est sous ces dernières formes que le mercure était absorbé.

Merget, au contraire, a soutenu que « les mercuriaux ingérés par les voies digestives ou injectés hypodermiquement donnent tous du mercure réduit qui intervient par sa spécificité propre (1) ».

Il a soutenu que, *introduit par les voies digestives*, le calomel ne peut être décomposé dans l'estomac qu'en proportions fort minimes, que, par conséquent, on devra donner des doses très atténuées si on veut que les produits de décomposition soient intégralement absorbés. Il est décomposé plus rapidement pendant la digestion qu'à

(1) ARNOZAN. *Précis de thérapeutique*, deuxième édition, t. I, p. 330. Doin, 1903.

jeun. Il se transforme en mercure métallique et en bichlorure, celui-ci pouvant donner à son tour naissance à des chloralbuminates ou à des chloropeptonates en présence des albuminoïdes ou des albuminoses.

Si le calomel est introduit par *injections hypodermiques* on constate une irritation inflammatoire avec extravasion du sérum. Le sel mis en contact avec les albuminoïdes du sérum se dédouble en mercure métallique et en bichlorure.

Balzer, après autopsie d'un sujet ayant eu des injections hypodermiques de calomel a toujours trouvé du mercure en fines granulations noirâtres dans les nodus incisés.

Pour contrôler ces résultats, il a fait des expériences sur les animaux, en injectant à plusieurs cobayes des doses massives de 2 centigrammes de calomel. Dans les foyers incisés 5 à 6 jours après on trouva des cristaux de calomel non modifié ; et dans les foyers incisés 15 à 25 jours après, les vaisseaux étaient oblitérés par des caillots sanguins et infiltrés de nombreuses granulations noires (1).

Nous trouvons la confirmation de cette transformation dans une récente communication à la Société médicale des hôpitaux. M. *Ménétrier* a observé une malade atteinte d'une stomatite intense, consécutive à une injec-

(1) MERGET. *Mercury, toxicologie, physiologie et thérapeutique*, p. 332, Bordeaux.

tion de calomel faite cinq mois auparavant. Cette stomatite résistant à tous les traitements employés, on enleva une nodosité qui persistait au point de l'injection et la guérison suivit rapidement. L'examen histologique de la nodosité permit de constater ce qui suit : les résidus du sel mercuriel injecté se voient sous forme de petits blocs cristallins grisâtres, présentant souvent, à leur centre, un point opaque et noir, parfaitement arrondi et qui, par l'éclairage direct, apparaît nettement comme un globe brillant de mercure métallique. Ces amas cristallins nous ont paru absolument semblables aux amas de calomel que nous avons trouvés à l'examen microscopique du liquide préparé pour les injections au calomel. Et ces grumeaux de calomel, mêlés de petites sphères de mercure métallique, nous montrent ainsi l'évolution du sel introduit dans les tissus, telle qu'elle est généralement admise depuis les travaux de Merget et de Pouchet, l'absorption et la résorption ne s'effectuant qu'après transformation en mercure métallique du sel insoluble injecté (1).

(1) *Bulletin et mémoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, Séance du 22 juin 1906.

CHAPITRE III

EXPÉRIENCES SUR LES ANIMAUX

Nous avons pratiqué des expériences sur trois lapins par les injections sous-cutanées de calomel.

Voici quels furent les résultats de ces expériences :

Lapin n° 1. — Le 18 juin 1906, nous avons injecté à un lapin du poids de 2 kilogrammes 1 centigramme de calomel en suspension dans 1 centimètre cube d'huile d'olive.

Le 20 juin, seconde injection de 1 centigramme.

Les 22, 25 et 28 juin, nouvelles injections semblables aux premières.

Le 29 juin, l'analyse des urines donne des traces d'albumine, pas de pigments biliaires, mais une quantité notable d'urobiline.

Nous avons continué à pratiquer ces injections sous-cutanées de 1 centigramme de calomel le 30 juin, les 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 et 11 juillet.

A partir du 12 juillet et jusqu'au 19 juillet, nous avons doublé les doses, et avons injecté chaque jour 2 centigrammes de calomel.

Le lapin meurt le 19 juillet après avoir reçu 31 centigrammes de calomel en 24 injections sous-cutanées.

A l'autopsie, nous constatons que le foie pèse 29 gr., et paraît légèrement congestionné. Il existe des adhérences entre le foie et le rein droit. Les reins pèsent 6 gr. 50, ils sont blancs, faiblement décortiquables et contiennent des foyers hémorragiques.

Lapin n° 2. — Le 20 juin nous injectons de la même manière, 1 centigramme de calomel à un lapin pesant 1 kg. 900. Nous répétons ces injections de 1 centigramme les 22, 25, 28 et 30 juin, les 2, 3 et 4 juillet.

Le 4 juillet, l'analyse des urines montre des traces légères d'albumine et de l'urobiline en quantité notable; absence de pigments biliaires.

Les 6, 7 et 8 juillet, nous pratiquons de nouvelles injections de 1 centigramme de calomel.

Le 8 juillet, le lapin meurt quelques heures après l'injection ; il avait reçu 11 centigrammes de calomel en 11 injections.

A l'autopsie, le foie pèse 39 grammes, il est très congestionné. Les reins pèsent 8 grammes ; ils sont blancs et se décortiquent très bien.

Lapin n° 3. — Le 20 juin, nous injectons à un lapin pesant 1 kg. 620, 1 centigramme de calomel. Nous répétons cette injection à la même dose les 22, 25, 28 et 30 juin, les 2, 3, 4 et 5 juillet.

L'examen des urines pratiqué le 5 juillet, fait constater

des traces d'albumine, pas de pigments biliaires, mais une quantité notable d'urobiline.

Les 6, 7, 8, 9 et 10 juillet, nous continuons les injections de calomel à la même dose de 1 centigramme.

Le 10 juillet, ce lapin meurt ayant donc reçu 14 centigrammes de calomel en 14 injections. A l'autopsie, nous trouvons un foie qui pèse 28 grammes, paraît très congestionné et grassex ; il y a de la périhépatite. Les reins pèsent 6 grammes, ils sont congestionnés et contiennent des foyers hémorrhagiques ; les capsules ne sont pas adhérentes.

EXAMEN HISTOLOGIQUE

M. le D^r Lhermitte a bien voulu se charger de faire l'étude histologique des foies et des reins de ces trois lapins.

Voici les résultats de cet examen :

Foie du lapin n° 1. — A un faible grossissement, on remarque une distension très nette des veines portes et sus-hépatiques dans un grand nombre de lobules. Les vaisseaux contiennent des globules rouges tassés les uns contre les autres, mais le nombre des leucocytes qu'on trouve dans leur lumière n'est pas augmenté.

Outre ces phénomènes de congestion, apparaissent sur un grand nombre de points, des placards conjonctifs entourant l'espace porto-biliaire rendu par ce fait beaucoup plus vaste que normalement.

L'aspect du foie est ainsi très caractéristique : augmentation de volume des vaisseaux sanguins veineux (veine-porte, veine sus-hépatique), sclérose irrégulière des espaces porto-biliaires.

En dehors de ces deux points, l'aspect du foie à un grossissement faible est normal.

Si on détaille la structure d'un espace porto-biliaire altéré, on constate que le placard conjonctif contenant la veine-porte distendue, les vaisseaux biliaires et l'artère hépatique, est irrégulier ; que son contour est festonné et que se détachent des bandes conjonctives peu importantes, bandes qui suivent les espaces de Kiernan, mais ne se poursuivent pas loin en général.

Par endroits, le tissu conjonctif porto-biliaire présente un renflement qui fait saillie dans un lobule voisin. A la limite même du lobule, il est facile de constater que, déjà, les cellules hépatiques les plus externes, les plus périphériques, sont englobées dans le tissu de sclérose de l'espace porte ou de la fente de Kiernan, qui le prolonge.

Il n'existe pas, en général, de bande scléreuse faisant communiquer nettement deux espaces portes entre eux.

Au point de vue de sa structure fine, le tissu qui forme ainsi un large placard autour de l'espace porto-biliaire se compose de cellules et de fibres allongées, un peu onduleuses, dont l'origine conjonctive ne saurait être contestée. Les organes contenus dans ce tissu conjonctif pathologique sont également altérés.

La *veine-porte* est extrêmement dilatée et remplie de sang (globules rouges, leucocytes) ; sa paroi est dans

certain points un peu épaissie, mais, en général, cette altération est peu accentuée.

Les artères hépatiques ont leur structure normale.

Au contraire, *les vaisseaux biliaires* sont, pour la plupart, profondément altérés. L'épithélium a proliféré, et au lieu d'une seule assise cellulaire, les cellules épithéliales forment deux ou trois rangs superposés. Dans la lumière du conduit ainsi rétrécie, se trouvent des amas granuleux et des détritits cellulaires peu colorables.

Les parois des canaux biliaires sont épaissies et infiltrées de cellules rondes, dites cellules embryonnaires, en nombre plus ou moins considérable suivant les régions.

Parfois les éléments infiltrant également la zone scléreuse ou encore l'espace-porte agrandi. Les cellules embryonnaires sont peu nombreuses en général, dans le champ que la sclérose a envahi.

Dans un grand nombre d'endroits, on remarque que dans les territoires sclérosés qui représentent les espaces portes, serpentent des canaux fins avec un épithélium cubique. Ils sont en tous *points analogues aux pseudo-canalicules biliaires des cirrhoses biliaires de l'homme*.

Les veines sus-hépatiques sont dilatées, quelques-unes paraissent avoir des parois épaissies, mais cet aspect ne se reproduit pas sur les coupes avec assez de fréquence pour qu'on puisse dire qu'il s'agit d'un fait pathologique.

Pour ce qui est des cellules hépatiques, nous y avons constaté peu d'altérations : aplatissement par le fait

de la dilatation des vaisseaux capillaires ; mais aucune dégénérescence.

On trouve quelques cellules rondes entre les cellules hépatiques.

Foie du lapin n° 2. — Avec un faible grossissement on est frappé de l'augmentation de volume des veines-portes et sus-hépatiques sectionnées. Les lobules sont rendus très apparents par le fait de la production du tissu de sclérose dans les espaces portes et les fentes de Kiernan qui en partent.

Deux ou plusieurs espaces porto-biliaires envahis par la sclérose peuvent être réunis par une bande conjonctive commune.

Pas d'épaississement de la capsule de Glisson. Vus à de plus forts grossissements, on constate que les espaces-portes sont envahis par un tissu conjonctif adulte (fibres, cellules allongées, sinueuses, noyaux fusiformes) et que, par endroits, ce tissu est en voie de développement. Le tissu de sclérose souvent abondant est irrégulier et envoie des expansions péri-lobulaires, expansions qui gagnent un espace-porte voisin ; jamais elles ne pénètrent dans le lobule hépatique.

La veine-porte est dilatée, ses parois sont nettement épaissies surtout au dépens de la tunique moyenne.

L'artère hépatique n'est pas altérée.

Les canaux biliaires ont tantôt leur épithélium intact, tantôt fortement altéré ; les cellules sont desquamées ou proliférées (cas le plus fréquent), et obstruent par

leur masse toute la lumière du conduit. Certains canaux biliaires n'ont plus, à proprement parler, de lumière, celle-ci étant entièrement prise par la prolifération épithéliale. D'autres fois le centre des conduits biliaires est occupé par des détritits épithéliaux et des masses granuleuses mal colorables.

La paroi des canaux biliaires est infiltrée des mêmes éléments ronds que nous avons indiqués dans les zones scléreuses et les espaces-portes non encore sclérosés.

Pas d'altérations des cellules hépatiques ; *peu de néo-canalicules biliaires, mais existant néanmoins très nettement sur certains points.*

Dilatation des veines sus-hépatiques dont les parois sont épaissies mais d'une manière moins prononcée que les veines-portes.

Foie du lapin n° 3. — Même aspect à un grossissement faible que pour les deux premiers cas. Sur certains fragments, cependant, la sclérose portale est plus marquée.

Même topographie de la sclérose. Partant de l'espace porte comme centre, elle incline en suivant les fentes de Kiernan, et circonscrit, mais incomplètement quelques lobules.

Ce qui est le plus remarquable dans ce cas, c'est la profondeur et l'intensité *des lésions des canalicules biliaires*. Les canaux d'un certain volume sont plus gravement lésés que les autres plus petits.

L'épithélium est desquamé et en prolifération extrême-

ment active. Entre les pieds des cellules épithéliales s'accumassent un grand nombre de cellules rondes qui vont se transformer en cellules épithéliales et remplaceront les superficielles en voie de desquamation.

La lumière des canaux est remplie par des amas granuleux colorés faiblement en rose par l'éosine.

La paroi des *canaux biliaires* notablement épaissie est infiltrée par un grand nombre de cellules rondes ; celles-ci, d'ailleurs, ne se cantonnent pas à ce niveau et pénètrent dans l'espace-porte. Très souvent cette infiltration n'est pas régulière et n'entoure pas d'un manchon régulier les canaux biliaires, mais se fait plus intense d'un côté.

Infiltration légère mais indéniable *des travées hépatiques* par ces mêmes éléments arrondis.

Les *veines sus-hépatiques* sont dilatées, mais sans lésions notables.

Pas d'épaississement de la capsule de Glisson.

Reins du lapin n° 1. — 1° Appareil sécréteur. — Les tubes du rein sont, par endroits, altérés ; les cellules épithéliales sont basses, comme décapitées, granuleuses. La lumière du tube est augmentée, élargie, par suite de la désagrégation de la moitié interne de la cellule ; elle est obstruée par des corps semi-réfringents colorés en rose pâle, après l'action de l'éosine. Ces corps irréguliers, bosselés, se rencontrent dans un grand nombre de tubes sécréteurs, d'autant plus abondamment que les cellules sont plus altérées.

Pas d'infiltration cellulaire de la paroi des tubes dont nous parlons (tubuli contorti, branche ascendante et descendante de l'anse de Henle).

2° *Appareil de filtration* (glomérules). Sur toutes les coupes, ils apparaissent entièrement intacts.

3° *Appareil excréteur*. — Ne présente aucune altération.

Vaisseaux sanguins intacts.

Tissu conjonctif intact.

Capsule intacte.

Reins du lapin n° 2. — 1° *Appareil sécréteur*. — Un grand nombre de cellules épithéliales des tubuli contorti sont en dégénérescence granuleuse ou en état de tuméfaction trouble. Certaines ont expulsé dans la lumière du tube des corps réfringents, arrondis ; d'autres sont aplaties, leur noyau se colore mal.

2° *Appareil de filtration*. — Les anses des glomérules sont distendues, gorgées de sang. Le glomérule est augmenté de volume et à plein dans sa capsule. Certains glomérules ont des anses rompues et comme conséquences, se sont produites de petites hémorrhagies entre le bouquet glomérulaire et la capsule de Bowmann.

3° *Appareil excréteur* normal.

Vaisseaux sanguins, tissu conjonctif et capsule intacts.

Reins du lapin n° 3. — 1° *Appareil sécréteur*. — Fortement lésé en beaucoup d'endroits. Les cellules épithéliales des tubuli sont nécrosées et réduites en blocs

vitreux, irréguliers, non ou mal colorables. En certains points, les cellules épithéliales nécrosées sont fusionnées en une masse unique semée, çà et là, de noyaux bien reconnaissables.

On retrouve aussi facilement les détritits signalés dans la lumière des tubuli contorti.

2° *Glomérules*. Ils ont des aspects très différents de ceux que nous avons décrits dans les deux premiers cas. La plupart, en effet, sont rétractés vers le hile et ainsi se trouve créé un espace très net entre la capsule de Bowmann et les anses glomérulaires. Dans cet espace se trouve un exsudat peu abondant, albumineux, mais aucun élément cellulaire. Il s'agit ici de phénomène d'œdème rénal ; par suite de l'imperméabilité de certains tubes et de l'infiltration à travers le glomérule du sérum sanguin, celui-ci s'accumule dans la capsule de Bowmann et détermine la rétraction du bouquet glomérulaire.

3° *Appareil excréteur* indemne de toute lésion.

Vaisseaux sanguins, tissu interstitiel, capsule, intacts.

Il nous paraît intéressant de rapprocher des lésions histologiques que M. Lhermitte a trouvées chez nos lapins, celles qui ont été observées par M. Lefas à la suite d'expériences analogues faites par mon grand-père, le Dr P. Jousset en 1901.

Trois lapins servirent à ces expériences, mais deux étant morts au bout de 48 heures seulement, ne présentaient aucune lésion caractéristique du foie.

Le lapin n° 3 a survécu 29 jours ; il a reçu en tout 45 centigrammes de calomel en injections répétées.

A l'autopsie, le foie pèse 60 grammes, il est très congestionné. Les reins sont congestionnés et hypertrophiés.

Voici l'examen histologique fait par M. Lefas et les réflexions dont il l'a accompagné.

« L'injection hypodermique de doses peu élevées, mais répétées de calomel à des animaux, des lapins, par exemple, amène la mort de ces derniers au bout d'un temps variable. A l'autopsie, ces animaux sont trouvés porteurs de lésions anatomiques que l'on peut déjà présumer par l'examen à l'œil nu, mais que le microscope révèle dans tous leurs détails et permet d'assimiler à des lésions déjà connues et classées.

Les altérations du foie sont analogues à ce que l'on nomme *la cirrhose embryonnaire infectieuse, d'origine biliaire*. Cette dernière peut se résumer dans ce fait qu'il existe des lésions inflammatoires irritatives des cellules de revêtement des canalicules biliaires intra-hépatiques, tant de ceux qui cheminent entre les travées cellulaires hépatiques que de ceux qui font suite aux précédents, et occupent les espaces conjonctifs élémentaires constituant les fissures de Kiernan. Si l'irritation de l'épithélium biliaire se prolonge un certain temps, elle se propage au tissu conjonctif voisin qui réagit en proliférant ; on dit alors qu'il y a *cirrhose d'origine biliaire*. Concommément à ces lésions conjonctives et biliaires, il existe tou-

jours des altérations en général modérées des cellules hépatiques elles-mêmes, consistant dans un état granuleux ou dans une multiplication des noyaux cellulaires.

Les lésions du rein appartiennent comme type histologique à celles qui caractérisent les glomérulo-néphrites subaiguës. Elles consistent en transformation granulo-vasculaire et granulo-graisseuse des cellules des tubes du rein, et en congestion pouvant aller jusqu'à la production d'hémorragies capillaires ; ces altérations sont donc parenchymateuses et le tissu conjonctif du rein paraît ne pas y participer (1) .»

(1) *Art Médical*, mars 1901, p. 189 et suivantes.

CHAPITRE IV

EMPLOI DU CALOMEL DANS LES AFFECTIONS DU FOIE

Contrairement à ce qu'on pourrait conclure des expériences précédentes, bien que le calomel ait produit chez nos animaux des lésions du côté du foie, il agit favorablement dans le traitement de certaines affections de cet organe, comme nous allons le montrer par des extraits des ouvrages les plus autorisés et par quelques observations.

Le calomel agirait donc dans ces affections en vertu d'une sorte d'action élective sur le foie.

Nous pouvons dire aussi de l'action du calomel dans le traitement de la cirrhose ce que Arloing a dit du sérum dans le traitement de la diphtérie dans sa communication au Congrès de Montpellier : « On ne peut donc pas comparer l'action du sérum antidiphtérique à l'antagonisme vrai ou faux, tel qu'on le comprend en thérapeutique générale. Elle se rattacherait plutôt à l'action synergique des médicaments. »

L'usage du calomel dans le traitement des cirrhoses a été, nous l'avons dit, souvent indiqué.

En effet, Rendu (1) a écrit : « A titre de purgatifs, ils (les mercuriaux), peuvent rendre des services, à la condition de n'y recourir que de loin en loin ; mais employés comme altérants, ils sont d'une faible utilité. C'est, en effet, dans les états de congestion chronique du foie, à tendance hypertrophique, que l'on se trouve bien du mercure (soit sous forme de calomel à petites doses, soit de pilules bleues anglaises) », et plus loin : « S'il existe une augmentation de volume du foie, le mercure à petites doses, sous la forme de calomel ou de pilules bleues, l'application d'emplâtre de Vigo sur l'hypochondre, paraissent donner de bons résultats. » (Rendu, *dit*o, p. 137.)

M. Chauffart a dit, en parlant de la cirrhose alcoolique du foie : « En revanche, la médication par le calomel à petites doses compte déjà depuis peu d'années, de beaux succès. On peut, à l'exemple de Bouchard, donner chaque jour une dose de 1 à 2 centigrammes, ou 3 à 5 centigrammes tous les deux jours, en y joignant l'usage du chlorate de potasse et d'une antisepsie buccale rigoureuse. Il semble que le calomel n'agisse pas seulement comme purgatif léger et comme diurétique, mais qu'il ait aussi une action plus profonde sur le fonctionnement et la nutrition de la glande hépatique, peut-être même sur le tissu de sclérose (2) », et plus loin, à propos de la cirrhose hypertrophique biliaire : « Comme moyens thé-

(1) RENDU. *Dictionnaire des sciences médicales*, quatrième série, t. III, p. 117.

(2) CHAUFFART. *Traité de médecine Charcot-Bouchard*, t. III, p. 861.

rapeutiques, c'est surtout l'administration répétée de doses minimales de calomel qui a paru dans quelques cas donner de bons résultats (1). »

Le prof. Gilbert dit, pour la cirrhose alcoolique : « Les médicaments utilisés d'ordinaire sont l'iodure de potassium donné dans le but d'agir sur le tissu de sclérose (Lancereaux), et le calomel qui, à la dose quotidienne de 1 à 2 centigrammes, semble aussi avoir un effet utile, non seulement sur l'intestin, mais encore sur le foie (2). »

Et pour la cirrhose biliaire hypertrophique, il ajoute : « Le calomel qui agit à la fois comme antiseptique intestinal et comme purgatif, pourra être utilisé à petites doses longtemps prolongées, mais avec les intervalles de repos nécessaire (3). »

Dans le traitement de la cirrhose alcoolique hypertrophique, Siredey dit : « Il convient alors de revenir de temps en temps au calomel à la dose de 1 centigramme par jour, suivant la méthode de Hanot (4). »

Il ajoute, en parlant du traitement de la cirrhose hypertrophique biliaire : « Les deux médicaments de choix sont le calomel et l'iodure de sodium. Hanot prescrivait généralement le calomel à la dose de 1 centigr. par jour pendant 10 à 12 jours, suivis d'une interruption d'égale

(1) CHAUFFART. *Dito*, p. 880.

(2) GILBERT. *Traité de médecine Brouardel et Gilbert*, t. V, p. 339.

(3) GILBERT, *Dito*, p. 358.

(4) ALBERT ROBIN. *Traité de thérapeutique appliquée*. Article de Siredey, p. 673, deuxième partie, fascicule XIII.

durée. Il alternait ce médicament avec l'iodure de sodium à faible dose, de 0,20 à 0,40 centigrammes par jour, en ayant soin de laisser des intervalles de repos. L'efficacité de l'iodure lui paraissait plus contestable que celle du calomel (1). »

Enfin Arnozan dit, dans son traité de thérapeutique, en parlant du calomel : « Cliniquement, c'est un des plus puissants et des plus heureux modificateurs de la sécrétion biliaire. Rien n'est plus utile aux dyspeptiques à gros foie, aux malades atteints d'ictère infectieux bénin ou de cirrhose au début, que quelques doses de calomel. »

Et, plus loin, il ajoute : « Il y a quelques années, Marie et Jendrassik ont étudié l'action diurétique du calomel, lorsque la sécrétion urinaire languit, par suite d'une altération du muscle cardiaque ou encore dans la cirrhose hépatique, le calomel est tout à fait capable de le ramener à son taux normal (2). »

Voici maintenant quelques observations qui viennent confirmer les bons résultats obtenus, en employant le calomel à faible dose dans les cas de cirrhoses bi-veineuses hypertrophiques.

La première observation est empruntée au professeur Bouchard.

(1) ALBERT ROBIN. *Dito*, p. 675.

(2) ARNOZAN. *Précis de thérapeutique*, t. I, p. 348.

OBSERVATION I. — *Cirrhose alcoolique bi-veineuse guérie par le calomel à petites doses. Angiocholite infectieuse.*

M. Bouchard rappelle l'histoire d'une malade atteinte d'une cirrhose alcoolique, avec augmentation du volume du foie, dilatation des veines sous-cutanées abdominales, ascite ayant nécessité quatre ponctions dans l'espace d'un an, et qui était en février 1886, dans un état des plus fâcheux ; traitée par l'usage du calomel à la dose quotidienne de 2 et même de 1 centigramme en mars 1887, après la dernière ponction qui ne fut pas suivie de la reproduction de l'ascite, le mal était enrayé ; le foie n'avait assurément pas repris sa structure normale, mais son fonctionnement était assez peu défectueux et les accidents morbides étaient exceptionnels, le développement des veines abdominales avait disparu. Pendant la dernière année il se développa une tuberculose pulmonaire, et dans les derniers mois des signes d'angiocholite caractérisés par des ictères à rechûtes et des accès de fièvre irréguliers.

Il survint, en outre, des varices de l'œsophage qui amenèrent des hématuries et du mélena et finalement une hémorragie mortelle.

OBSERVATION II. — *Cirrhose bi-veineuse hypertrophique.*

M. X..., âgé de 43 ans, entré à l'hôpital Saint-Jacques le 8 décembre, est couché au lit n° 1 de la petite salle.

Cet homme a encore une bonne coloration et n'est pas trop amaigri. Il présente les signes de la cirrhose avec une ascite déjà considérable et une hypertrophie du foie. Les urines sont en très petite quantité. Ce malade exerce la profession de marchand de vins et il avoue avoir abusé des liqueurs alcooliques et surtout du vin. On le met au régime lacté et au calomel, d'abord 2 centigrammes 1,2 jusqu'au 22 décembre, époque à laquelle le médicament est porté jusqu'à 5 centigrammes.

Le 11 décembre, 3^e jour du traitement, les urines atteignent 1.500 grammes ; le 13 décembre, 1 litre 700 grammes ; le 14 décembre, 2 litres ; enfin le 17 décembre, elles atteignent 2 litres 500 grammes. Alors l'urine oscille entre 1 litre 700 grammes et 2 litres pour atteindre 3 litres 600 grammes et 3 litres 800 grammes à la fin du mois. En même temps, le malade se sent beaucoup mieux ; il ne se plaint que du régime lacté.

L'amélioration continue sous l'influence du même traitement. Le 1^{er} janvier le malade rend 4 litres d'urine. Le ventre est tout à fait diminué et le malade veut absolument retourner à son commerce de marchand de vins. Il sort donc de l'hôpital le 8 janvier.

Il continue son traitement, mais fait beaucoup d'infractions à son régime. Il revient nous voir le 9 février, et nous constatons l'état suivant : l'abdomen ne contient pas de liquide, le tour du ventre qui était de 113, est maintenant de 88 ; le foie est toujours volumineux. Nous engageons le malade à continuer le traitement.

La lecture de cette observation nous fait constater l'ac-

tion diurétique très marquée et très rapide qui a résulté de l'emploi du calomel à petites doses, d'où la diminution de l'ascite et l'amélioration produite chez le malade.

OBSERVATION III.— *Cirrhose bi-reineuse hypertrophique.*

M. X..., âgé de 50 ans, batteur d'or, entra à l'hôpital Saint-Jacques le 21 octobre 1905 et fut couché au n° 7 de la grande salle. Fils d'une femme morte à 22 ans de suites de couches et d'un père alcoolique, il a eu, il y a 20 ans, une scarlatine bénigne. Exerçant un métier très dur, il buvait au moins 2 litres de vin par jour.

Depuis quelque temps cet homme éprouvait des maux de tête mal définis et des épistaxis fréquentes, quand, il y a 4 mois, il éprouva de violentes douleurs dans le côté droit et un ensemble de symptômes qui firent porter le diagnostic de colique hépatique.

Quinze jours après ce début violent, l'abdomen commença à se développer et on constata la présence de liquide dans le péritoine.

A son entrée à l'hôpital, l'ascite était fort développée ; il était impossible de s'assurer du volume du foie et on porta le diagnostic de cirrhose de Laënnec. On institua un traitement opothérapique et le malade prenait chaque jour 200 grammes de foie de porc.

Malgré l'opothérapie et l'intervention de la teinture de bryone à très fortes doses, la maladie continua ses progrès. Une première ponction devint nécessaire ; elle fut pratiquée le 13 novembre et donna issue à 12 litres d'un liquide clair, jaune citrin.

L'évacuation de l'ascite permit de porter un diagnostic précis. La palpation démontra une énorme augmentation du foie qui dépassait les fausses côtes de quatre bons travers de doigt.

Nous sommes donc en présence d'un cas de cirrhose bi-veineuse hypertrophique caractérisée par l'hypertrophie du foie, l'ascite et l'absence d'ictère.

La thérapeutique fut alors assez hésitante entre la bryone et le calomel, et malgré une augmentation notable des urines, obtenue avec ce dernier médicament, une seconde ponction devint nécessaire le 4 décembre, 3 semaines après la première et donnant encore 12 litres de liquide.

L'analyse des urines faite à ce moment, permit de constater la diminution de l'urée (12 grammes) et de la densité de l'urine (1.010).

La thérapeutique resta hésitante et le 24 décembre, à 20 jours d'intervalle, une troisième ponction donna encore 12 litres de liquide.

A partir de ce moment le calomel fut continué à la dose de 2 centigrammes. La quantité de l'urine augmenta rapidement et se maintint entre 2.000 et 2.500 grammes.

Le calomel fut donné à la même dose pendant les mois de janvier et de février. Les urines se maintinrent tout ce temps abondantes, variant de 2 litres à 2 litres 1/2. Le liquide se reproduisit très lentement, puis demeura stationnaire, le ventre restant souple, la respiration facile et aucune ponction ne devint nécessaire désormais.

Le malade sortit de l'hôpital le 2 avril, n'ayant pas été ponctionné depuis 3 mois 1/2.

CONCLUSIONS

De l'examen histologique pratiqué sur les lésions déterminées par l'usage longtemps continué à petites doses du calomel sur le lapin, il résulte que ce médicament produit une inflammation des canalicules biliaires avec extension au tissu conjonctif voisin et sclérose de ce tissu et formation de pseudo-canalicules biliaires ; si nous ajoutons la multiplication des noyaux cellulaires, nous avons un ensemble de lésions correspondantes à celles des cirrhoses biliaires.

D'un autre côté, la clinique nous montre l'efficacité du calomel à doses minimales dans les cirrhoses bi-veineuses hypertrophiques.

D'où nous pouvons conclure qu'il existe une analogie et non une identité d'action entre l'action du calomel sur le foie des animaux et les lésions déterminées par certaines variétés de cirrhoses, et que, peut-être, on pourrait soutenir que cette analogie explique l'action curative du calomel dans ces circonstances.

Remarquons encore que l'action diurétique constante du calomel à la dose minimale de 1 ou 2 centigrammes dans le traitement de la cirrhose s'explique par l'amélio-

ration déterminée dans l'organe malade, et que, si on était tenté d'expliquer cette action diurétique par l'action du calomel sur le rein, nous répondrions que l'opothérapie, c'est-à-dire l'usage du foie crû dans les cirrhoses, quand elle est réellement indiquée, produit une diurèse aussi abondante que celle produite par le calomel, et que, dans ce cas, cette diurèse ne peut s'expliquer par l'action du foie sur les reins.

Du côté des reins, nos expériences sur les lapins ont reproduit les lésions qui étaient déjà décrites dans tous les traités de toxicologie et sur lesquelles nous n'insisterons pas.

Vu bon à imprimer :

Le Président de la thèse,
ALBERT ROBIN.

Vu : *Le Doyen de la Faculté,*
DEBOVE.

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
LIARD.

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

